

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07C 233/18, 233/20, A61K 31/16		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/19909
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	5. Juni 1997 (05.06.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/05212 (22) Internationales Anmeldedatum: 26. November 1996 (26.11.96) (30) Prioritätsdaten: 195 44 635.6 30. November 1995 (30.11.95) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; D-68298 Mannheim (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ESSWEIN, Angelika [DE/DE]; Birkenweg 4, D-64572 Büttelborn (DE). KLING, Lothar [DE/DE]; Neckarpromenade 34, D-68167 Mannheim (DE). LESER, Ulrike [DE/DE]; Elisabethstrasse 26, D-80796 München (DE). FRIEBE, Walter-Gunar [DE/DE]; Sophienstrasse 8, D-68165 Mannheim (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH; Patentabteilung, D-68298 Mannheim (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.	
(54) Title: AMINO ALCOHOL DERIVATIVES, METHODS OF PRODUCING SAID DERIVATIVES AND MEDICAMENTS CONTAINING THEM			
(54) Bezeichnung: AMINOALKOHLDERIVATIVE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL			
(57) Abstract			
The disclosure relates to compounds of formula (I), in which R ¹ stands for hydrogen or methyl, R ² stands for lower straight-chain or branched alkyl with 1-10 carbon atoms, R ³ stands for hydrogen or lower alkyl, n is 0-12, and R ⁴ stands for alkyl, alkenyl or alkynyl with 6-24 carbon atoms; and to methods of producing said compounds and medicaments containing said compounds and intended for use in the treatment of osteoporosis.		$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{O}=\text{N}-\text{C}-\text{R}^1 \\ \quad \quad \\ \text{R}^4-(\text{CH}_2)_n \quad \text{R}^2 \quad \text{OR}^3 \end{array} \quad (I) $	
(57) Zusammenfassung			
Verbindungen der Formel (I), in der R ¹ = Wasserstoff oder Methyl, R ² = niederes geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, R ³ = Wasserstoff oder niederes Alkyl, n = 0-12, R ⁴ = Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl mit 6 bis 24 Kohlenstoffatomen bedeuten, Verfahren zu ihrer Herstellung, sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, zur Behandlung der Osteoporose.			

5 AMINOALKOHOLDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND
 DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Aminoalkoholderivate, Verfahren zu
10 deren Herstellung sowie Arzneimittel, die diese Substanzen enthalten.

Bei gesunden Personen befinden sich die Auf- und Abbauprozesse im
Knochen nahezu im Gleichgewicht, d.h. die Aktivität der Osteoblasten und
Osteoklasten ist ausgeglichen. Ist dieses Gleichgewicht aber zugunsten der
15 Osteoklasten und/oder zuungunsten der Osteoblasten gestört, kommt es zu
einer Reduktion der Knochenmasse und zu einer negativen Veränderung der
Knochenstruktur und -funktion.

Zur Behandlung von Knochenstoffwechselstörungen werden bisher vor allem
20 Knochenresorptionsinhibitoren wie Oestrogene, Calcitonin und Bisphospho-
nate eingesetzt. Die Anwendung dieser Substanzen ist jedoch limitiert und
zeigt auch nicht in allen Fällen den gewünschten Effekt. Verbindungen, die
stimulierend auf den Knochenaufbau wirken und dazu beitragen eine bereits
verminderte Knochenmasse zu erhöhen, sind deshalb für die Behandlung von
25 Knochenstoffwechselstörungen von außerordentlicher Bedeutung. In den euro-
päischen Patentanmeldungen EP-A-625522 und EP-A-524023 wurden Sub-
stanzen mit einer osteoanabolen Wirkung zur Therapie der Osteoporose be-
schrieben.

30 Überraschender Weise wurde nun gefunden, daß Aminoalkoholderivate der
vorliegenden Erfindung stimulierend auf den Knochenaufbau wirken und damit

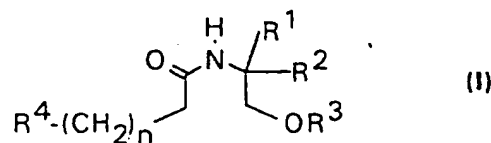
zur breiten Behandlung von Knochenstoffwechselstörungen geeignet sind. Sie lassen sich vor allem dort gut einsetzen, wo der Knochenaufbau gestört ist, d.h. sie sind geeignet zur Behandlung von osteopenischen Erkrankungen des Skelettsystems wie z.B. Osteoporose, u.a. von Osteogenesis imperfecta, aber
 5 auch zur Unterstützung der Knochenregeneration und Osteoinduktion wie z.B. in orthopädischen und kieferheilkundlichen Indikationen, bei Frakturheilung, Osteosynthesen, Pseudoarthrosen und Einheilung von Knochenimplantaten.

Aufgrund dieser Eigenschaften finden sie aber auch Verwendung in der
 10 Prophylaxe der Osteoporose.

Durch ihre Beeinflussung des Knochenstoffwechsels bilden sie weiterhin eine Grundlage für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der Osteoarthritis und der degenerativen Arthrose.

15

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



20 in der

R^1 = Wasserstoff oder Methyl

R^2 = niederes geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10
 25 Kohlenstoffatomen

R^3 = Wasserstoff oder niederes Alkyl

n = 0 - 12

R^4 = Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl mit 6 bis 24 Kohlenstoffatomen,

bedeuten,

5 wobei für den Fall, daß

R^4 Alkyl bedeutet, $-(CH_2)_n-R^4$ keine unverzweigte Alkylkette mit 8, 10, 12, 14 oder 16 Kohlenstoffatomen sein darf,

10 und für den Fall, daß

R^2 Methyl oder Isobutyl bedeutet, $-(CH_2)_n-R^4$ nicht (all-*cis*-4,7,10,13)-Octadecatetraen sein darf,

15 sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze und optischen Isomeren.

In EP-A-208961 sind Aminoalkoholderivate der Formel (I) in der R^1 Wasserstoff oder Methyl, R^3 Wasserstoff, R^2 Methyl oder Isopropyl und in der $-(CH_2)_n-R^4$ eine unverzweigte Alkylkette mit 14 Kohlenstoffatomen bedeutet, beschrieben.

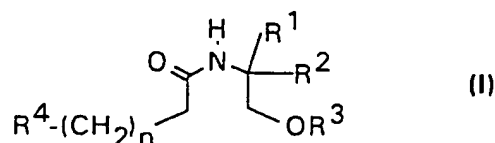
20 In J. Med. Chem. 35, 2939-51 (1995) sind Aminoalkoholderivate der Formel (I) mit R^1 , R^3 Wasserstoff, R^2 Methyl oder Isobutyl und in der $-(CH_2)_n-R^4$ eine unverzweigte Alkylkette mit 14 Kohlenstoffatomen bedeutet, beschrieben. In Biochem. J. 288, 167-73 (1992) ist eine Verbindung der Formel (I), mit R^1 , R^3 Wasserstoff, R^2 Isobutyl und in der $-(CH_2)_n-R^4$ eine unverzweigte Alkylkette mit

25 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, beschrieben. In J. Lipid Res. 13 (1), 86-91 (1972) und in DE-A-3418525 sind Verbindungen der Formel (I), in der R^1 , R^3 Wasserstoff, R^2 Ethyl und in der $-(CH_2)_n-R^4$ eine unverzweigte Alkylkette mit 8, 10, 12, 14 und 16 Kohlenstoffatomen bedeutet, beschrieben. Alle Verbindungen sind als Zwischenprodukte ohne Angaben einer möglichen

30 Verwendung als Arzneimittel beschrieben. Verbindungen der Formel (I), in der R^1 , R^3 Wasserstoff, R^2 Methyl oder Isobutyl und in der $-(CH_2)_n-R^4$ (all-*cis*-

4,7,10,13)-Octadecatetraen ist, sind als Cannabinoid-rezeptorliganden in Life Sci. 56 (23/24), 2041-8 (1995) beschrieben worden.

Gegenstand der Erfindung sind daher auch Arzneimittel, die Verbindungen der
5 Formel I



in der

10 R^1 = Wasserstoff oder Methyl

R^2 = niederes geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen

15 R^3 = Wasserstoff oder niederes Alkyl

n = 0 - 12

20 R^4 = Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl mit 6 bis 24 Kohlenstoffatomen,

bedeuten,

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze und optischen Isomeren enthalten.

25

Niederes Alkyl soll in allen Fällen eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_6 - Alkylgruppe wie z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl oder Hexyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl und Butyl darstellen.

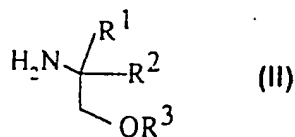
Alkyl soll in allen Fällen eine geradkettige oder verzweigte C₆ - C₁₈-Alkylgruppe, wie z.B. Hexyl, Isohexyl, 2,2-Dimethylhexyl, 5-Methylhexyl, Heptyl, Isoheptyl, 6-Methylheptyl, Octyl, Isooctyl, Nonyl, Isononyl, Decyl, Isodecyl, Undecyl, Isoundecyl, Dodecyl, Isododecyl, Tridecyl, Isotridecyl, Tetradecyl, Isotetradecyl, Pentadecyl, Isopentadecyl, Hexadecyl, Heptadecyl, Isoheptadecyl oder Octadecyl, insbesondere Heptyl, Decyl und Dodecyl darstellen.

Alkenyl bedeutet in allen Fällen ein einfach oder mehrfach, gegebenenfalls substituierter, ungesättigter Rest mit 6 - 20 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Δ^1 -Hexenyl, Δ^1 -Octenyl, Δ^9 -Nonenyl, Δ^1 -Decenyl, Δ^{10} -Decenyl, $\Delta^{1,4}$ -Decadienyl, $\Delta^{1,4,7}$ -Decatrienyl, $\Delta^{1,4,7,10}$ -Hexadeca-tetraenyl, Δ^1 -Dodecenyl, Δ^5 -Dodecenyl, $\Delta^{1,4}$ -Undecadienyl, $\Delta^{1,4}$ -Tetradecenyl, insbesondere Δ^1 -Decenyl, $\Delta^{1,4}$ -Decadienyl, $\Delta^{1,4,7}$ -Decatrienyl, wobei die Doppelbindungen cis oder trans, und bei mehrfach ungesättigten Verbindungen alle Kombinationen möglich sein können.

Alkynyl bedeutet in allen Fällen ein einfach oder mehrfach, gegebenenfalls substituierter, ungesättigter Rest mit 6 - 20 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Δ^1 -Decinyl, Δ^1 -Noninyl, $\Delta^{1,3}$ -Tetradecadiinyl, $\Delta^{1,3}$ -Hexadecadiinyl, $\Delta^{1,3}$ -Octadecadiinyl, insbesondere Δ^1 -Decinyl.

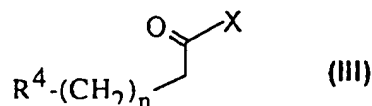
Verbindungen der allgemeinen Formel (I) enthalten mindestens ein asymmetrisches Kohlenstoffatom, daher sind auch optisch aktive Verbindungen der allgemeinen Formel (I) Gegenstand der vorliegenden Anmeldung.

Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden nach bekannten Verfahren zur Bildung von Carbonsäureamiden aus den Aminoalkoholen der allgemeinen Formel (II),



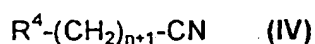
in der R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

und Carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel (III),



5 in der R^4 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, und X eine Hydroxy- oder eine Aktivierungsgruppe sein kann, wobei falls X Hydroxy bedeutet, die Aktivierung der Carboxylgruppe nach dem Carbodiimidverfahren durchgeführt werden kann, und falls X eine Aktivierungsgruppe bedeutet,
10 hierfür gemischte Anhydride, insbesondere mit Kohlensäureniederalkylestern wie Ethyl- oder Isobutylestern, oder aktive Ester, insbesondere p -Nitrophenyl-, 2.4.5-Trichlorphenyl-, N -Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxybenzotriazolester in Betracht kommen,

15 oder durch Kondensation mit Nitrilen der allgemeinen Formel (IV),

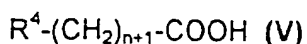


in der R^4 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, (vgl. Liebigs Ann.
20 Chem. 986-96 (1979)),

erhalten.

Verbindungen der allgemeinen Formel (II) werden nach an sich bekannten
25 Verfahren, vorzugsweise durch Reduktion von Aminosäuren, hergestellt oder sind käuflich.

Verbindungen der allgemeinen Formel (III) werden nach bekannten Verfahren
aus Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



in der R^4 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben hergestellt.

- 5 Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) werden nach bekannten Verfahren zur Synthese von Nitrilen hergestellt oder sind käuflich.

Verbindungen der allgemeinen Formel (V) werden nach bekannten Verfahren zur Kettenverlängerung bzw. Synthese von Carbonsäuren hergestellt oder sind käuflich.

10

Zu reinen Enantiomeren der Verbindungen der Formel (I) gelangt man durch den Einsatz von optisch aktiven Aminoalkoholen, die sich nach bekannten Verfahren, z.B. durch klassische Racematspaltung über Salzbildung mit optisch aktiven Säuren oder durch Reduktion optisch aktiver Aminosäuren herstellen

15 lassen.

Verbindungen der Formel (I) können in flüssiger, fester oder in Form von Aerosolen oral, enteral, parenteral, topisch, nasal, pulmonal oder rectal in allen üblichen nichttoxischen pharmazeutisch akzeptierten Trägermaterialien, Adjuvantien und Zusätzen verabreicht werden. Die Verbindungen der Formel (I) können auch lokal an/in den Knochen (evtl. unter chirurgischem Eingriff) appliziert werden. Der Begriff parenteral umfaßt dabei subcutane, intravenöse und intramuskuläre Zufuhr oder Infusionen. Orale Applikationsformen können z.B. Tabletten, Kapseln, Dragees, Sirupe, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Elixiere etc. sein, die einen oder mehrere Zusätze aus den folgenden Gruppen enthalten können, wie z.B. Geschmacksstoffe, Süßstoffe, Farbstoffe und Konservierungsmittel. Orale Applikationsformen enthalten den wirksamen Bestandteil zusammen mit nichttoxischen, pharmazeutisch akzeptierten Trägermaterialien, die zur Herstellung von Tabletten, Kapseln, Dragees usw. geeignet sind, wie z.B. Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Lactose, Calciumphosphat oder Natriumphosphat, Stärke, Mannit,

20

25

30

Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Erdnußöl, Olivenöl, Paraffin, Miglyol, Gelatine, Agar-Agar, Magnesiumstearat, Bienenwachs, Cetylalkohol, Lecithin, Glycerol, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie

5 Polyethylenglykole). Tabletten, Kapseln, Dragees usw. können mit einem entsprechenden Überzug, wie z.B. Glycerylmonostearat oder Glyceryldistearat versehen werden, so daß unerwünschte Nebenwirkungen im Magen verhindert werden, oder es durch die verzögerte Absorption im Gastrointestinaltrakt zu einer längeren Wirkungsdauer kommt. Als Injektionsmedium kommen

10 vorzugsweise sterile injizierbare wäßrige oder ölige Lösungen oder Suspensionen zur Anwendung, welche die üblichen Zusätze, wie Stabilisierungsmittel und Lösungsvermittler enthalten. Derartige Zusätze können z.B. Wasser, isotonische Kochsalzlösung, 1,3-Butandiol, Fettsäuren (wie Ölsäure), Mono- und Diglyceride, oder Miglyol sein. Für die rectale

15 Anwendung können alle geeigneten nicht irritierenden Zusätze verwendet werden, die bei normalen Temperaturen fest und bei Rectaltemperatur flüssig sind, wie z. B. Kakaobutter und Polyethylenglykol. Für die Anwendung als Aerosol kommen die pharmazeutisch üblichen Trägermedien zur Anwendung. Für den äußerlichen Gebrauch finden Cremes, Tinkturen, Gele, Lösungen oder

20 Suspensionen usw. mit den pharmazeutisch üblichen Zusätzen Anwendung.

Die Applikation direkt an/in den Knochen (evtl. unter chirurgischem Eingriff) kann entweder in Lösung oder Suspension zweckmäßig durch Infusion oder Injektion (vorzugsweise lokal) oder trägergebunden erfolgen. Trägergebundene

25 Verbindungen der Formel (I) können beispielsweise als Gele, Pasten oder als Beschichtung auf Implantaten appliziert werden.

Als Träger werden biokompatible und vorzugsweise bioabbaubare Materialien verwendet. Vorzugsweise induzieren die Materialien selbst zusätzlich noch die

30 Wundheilung oder die Osteogenese.

Zur lokalen Applikation ist es bevorzugt, die Verbindungen der Formel (I) in polymere Gele oder Filme einzubetten, dadurch zu immobilisieren und diese Präparation direkt auf die zu behandelnde Stelle am Knochen aufzutragen. Derartige polymere Basisgele oder Filme bestehen beispielsweise aus Glycerin, Methylcellulose, Hyaluronsäure, Polyethylenoxiden und/oder Polyoxameren. Ebenfalls geeignet sind Kollagen, Gelatine und Alginat und sind beispielsweise in WO 93/00050 und WO 93/20859 beschrieben. Weitere Polymere sind Polymilchsäure (PLA) und Copolymere aus Milchsäure und Glykolsäure (PLPG) (Hollinger et al., J. Biomed. Mater. Res. 17 71-82 (1983)) sowie das Knochenderivat "Demineralized Bone Matrix" (DBM) (Guterman et al. Kollagen Rel. Res. 8 419-4319 (1988). Ebenfalls geeignet sind Polymere, wie sie zum Beispiel zur Adsorption für TGF β verwendet werden und in der EP-A-0 616 814 und der EP-A-0 567 391 beschrieben sind und synthetische Knochenmatrices gemäß WO 91/18558.

15

Ebenso geeignet als Träger für die Verbindungen der Formel (I) sind Materialien, die üblicherweise bei der Implantation von Knochenersatzstoffen oder von sonstigen therapeutischen Wirkstoffen verwendet werden. Solche Träger basieren beispielsweise auch auf Calciumsulfat, Tricalciumphosphat, Hydroxyapatit und Polyanhydriden. Außer diesen bioabbaubaren Trägern sind auch Träger geeignet, die nicht bioabbaubar sind, aber biokompatibel sind. Solche Träger sind beispielsweise gesinterter Hydroxylapatit, Bioglas, Aluminate oder andere keramische Materialien (z.B. Calcium-Aluminat-Phosphat). Diese Materialien werden bevorzugt in Kombination mit den bioabbaubaren Materialien, wie insbesondere Polymilchsäure, Hydroxylapatit, Kollagen oder Tricalciumphosphat angewendet. Weitere nicht abbaubare Polymere sind beispielsweise im US-Patent 4,164,560 beschrieben.

20

25

Besonders bevorzugt ist es, einen Träger zu verwenden, der die Verbindungen der Formel (I) kontinuierlich am Wirkort freisetzt. Hierfür besonders geeignet sind z.B. "slow release pellets" von Innovative Research of America, Toledo,

30

Ohio, USA. Besonders bevorzugt werden Pellets verwendet, welche die Verbindungen der Formel (I) über mehrere Tage, vorzugsweise bis zu 100 Tagen bei einer täglichen Dosis von 1-10 mg/kg pro Tag, freisetzen.

- 5 Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter und/oder individuellem Zustand abhängen. Die täglich zu verabreichende Dosis wirksamer Substanz liegt bei 0.01 mg bis ungefähr 100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht und kann auf einmal oder mehrere Male verteilt appliziert werden.

10

Bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen und durch Kombination aller in den Ansprüchen genannten Bedeutungen der Substituenten ableitbaren Verbindungen die folgenden Aminoalkoholderivate:

15

Bevorzugte Verbindungen (BV):

- (1) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-octanamid
- (2) [1-(Hydroxymethyl)-propyl]-octanamid
- 20 (3) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-octanamid
- (4) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-7-methyloctanamid
- (5) [1-(Hydroxymethyl)-butyl]-7-methyloctanamid
- (6) [1-(Hydroxymethyl)-propyl]-7,7-dimethyloctanamid
- (7) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-7,7-dimethyloctanamid
- 25 (8) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-nonanamid
- (9) [1-(Hydroxymethyl)-butyl]-nonanamid
- (10) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-4-methylnonanamid
- (11) [1-(Hydroxymethyl)-propyl]-8-methylnonanamid
- (12) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-decanamid
- 30 (13) [1-(Hydroxymethyl)-butyl]-decanamid
- (14) [1-(Hydroxymethyl)-propyl]-undecanamid

- (15) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-undecanamid
- (16) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-10-methylundecanamid
- (17) [1-(Hydroxymethyl)-butyl]-10-methylundecanamid
- (18) [1-(Hydroxymethyl)-propyl]-dodecanamid
- 5 (19) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-dodecanamid
- (20) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-11-methyldodecanamid
- (21) [1-(Hydroxymethyl)-butyl]-11-methyldodecanamid
- (22) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-tridecanamid
- (23) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-12-methyltridecanamid
- 10 (24) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-tetradecanamid
- (25) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-tetradecanamid
- (26) [1-(Hydroxymethyl)-butyl]-13-methyltetradecanamid
- (27) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-13-methyltetradecanamid
- (28) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-pentadecanamid
- 15 (29) [1-(Hydroxymethyl)-propyl]-pentadecanamid
- (30) [1-(Hydroxymethyl)-butyl]-pentadecanamid
- (31) [1-(Hydroxymethyl)-butyl]-14-methylpentadecanamid
- (32) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-14-methylpentadecanamid
- (33) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-hexadecanamid
- 20 (34) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-15-methylhexadecanamid
- (35) [1-(Hydroxymethyl)-propyl]-15-methylhexadecanamid
- (36) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-15-methylhexadecanamid
- (37) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-heptadecanamid
- (38) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-heptadecanamid
- 25 (39) [1-(Hydroxymethyl)-propyl]-16-methylheptadecanamid
- (40) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-16-methylheptadecanamid
- (41) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-octadecanamid
- (42) [1-(Hydroxymethyl)-butyl]-17-methyloctadecanamid
- (43) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-17-methyloctadecanamid
- 30 (44) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-nonadecanamid
- (45) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-nonadecanamid

- (46) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-18-methylnonadecanamid
(47) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-eicosanamid
(48) [1-(Hydroxymethyl)-butyl]-eicosanamid
(49) [1-(Hydroxymethyl)-butyl]-19-methyleicosanamid
5 (50) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-heneicosanamid
(51) [1-(Hydroxymethyl)-propyl]-docosanamid
(52) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-tricosanamid
(53) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-tetracosanamid
(54) [1-(Hydroxymethyl)-butyl]-heptacosanamid
10 (55) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-heptacosanamid
(56) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-hexacosanamid
(57) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-heptacosanamid
(58) [1-(Hydroxymethyl)-propyl]-octacosanamid
(59) [1-(Hydroxymethyl)-butyl]-triacontanamid
15 (60) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-6-heptenamid
(61) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-*trans*-9-hexadecenamid
(62) [1-(Hydroxymethyl)-propyl]-*trans*-9-hexadecenamid
(63) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-*trans*-9-hexadecenamid
(64) [1-(Hydroxymethyl)-propyl]-(all-*cis*-11,14,17)-eicosatrienamid
20 (65) [1-(Hydroxymethyl)-butyl]-(all-*cis*-11,14,17)-eicosatrienamid
(66) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-(all-*cis*-11,14,17)-eicosatrienamid
(67) [1-(Hydroxymethyl)-proyl]-*cis*-10-heptadecenamid
(68) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-*cis*-10-heptadecenamid
(69) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-*cis*-10-nonadecenamid
25 (70) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-*cis*-3,*cis*-6-nonadienamid
(71) [1-(Hydroxymethyl)-butyl]-*cis*-3,*cis*-6-nonadienamid
(72) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-*cis*-10-pentadecenamid
(73) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-*cis*-10-pentadecenamid
(74) [1-(Hydroxymethyl)-butyl]-*cis*-12-octadecenamid
30 (75) [1-(Hydroxymethyl)-proyl]-*cis*-13-octadecenamid
(76) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-*cis*-13-octadecenamid

- (77) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-*cis*-7-octadecenamid
(78) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-*cis*-8-eicosenamid
(79) [1-(Hydroxymethyl)-butyl]-*cis*-8-eicosenamid
(80) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-*trans*-9-tetradecenamid
5 (81) [1-(Hydroxymethyl)-propyl]-*trans*-9-tetradecenamid
(82) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-*trans*-9-tetradecenamid
(83) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-*cis*-9,*cis*-11-octadecadienamid
(84) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-*cis*-9,*cis*-12-octadecadienamid
(85) [1-(Hydroxymethyl)-butyl]-*cis*-9,*cis*-12-octadecadienamid
10 (86) [1-(Hydroxymethyl)-propyl]-*trans*-9-octadecenamid
(87) [1-(Hydroxymethyl)-butyl]-*trans*-9-octadecenamid
(88) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-*cis*-9-octadecenamid
(89) [1-(Hydroxymethyl)-propyl]-*cis*-9-octadecenamid
(90) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-(*all-trans*-9,11,13,15)-octadecatetraenamid
15 (91) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-(*all-trans*-9,11,13,15)-octadecatetraenamid
(92) [1-(Hydroxymethyl)-butyl]-(*all-cis*-9,11,13,15)-octadecatetraenamid
(93) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-(*all-cis*-9,11,13,15)-octadecatetraenamid
(94) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-*cis*-11-octadecenamid
(95) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-*cis*-11-octadecenamid
20 (96) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-*cis*-13-docosenamid
(97) [1-(Hydroxymethyl)-propyl]-(*all-cis*-13,16,19)-docosatrienamid
(98) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-(*all-cis*-13,16,19)-docosatrienamid
(99) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-(*all-cis*-9,12,15)-octadecatrienamid
(100) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-(*all-cis*-8,11,14)-eicosatrienamid
25 (101) [1-(Hydroxymethyl)-propyl]-(*all-cis*-8,11,14)-eicosatrienamid
(102) [1-(Hydroxymethyl)-butyl]-(*all-cis*-8,11,14)-eicosatrienamid
(103) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-(*all-cis*-8,11,14)-eicosatrienamid
(104) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-*trans*-11-octadecenamid
(105) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-*trans*-13-docosenamid
30 (106) [1-(Hydroxymethyl)-propyl]-*trans*-9,*trans*-12-octadecadienamid
(107) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-*cis*-9-tetradecenamid

- (108) [1-(Hydroxymethyl)-propyl]-*cis*-9-tetradecenamid
- (109) [1-(Hydroxymethyl)-butyl]-*cis*-9-tetradecenamid
- (110) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-*cis*-9-hexadecenamid
- (111) [1-(Hydroxymethyl)-methylbutyl]-*cis*-9-hexadecenamid
- 5 (112) [1-(Hydroxymethyl)-butyl]-*cis*-9-hexadecenamid
- (113) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-10-undecenamid
- (114) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-(all-*cis*-8,11,14)-eicosatrienamid
- (115) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-*cis*-11,*cis*-14-eicosadienamid
- (116) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-*cis*-11-eicosenamid
- 10 (117) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-*cis*-11-eicosenamid
- (118) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-*cis*-15-tetracosenamid
- (119) [1-(Hydroxymethyl)-propyl]-*cis*-15-tetracosenamid
- (120) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-11-dodecenamid
- (121) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-9-decenamid
- 15 (122) [1-(Hydroxymethyl)-butyl]-16-heptadecenamid
- (123) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-(all-*cis*-11,14,17)-eicosatrienamid
- (124) [1-(Hydroxymethyl)-butyl]-(all-*cis*-11,14,17)-eicosatrienamid
- (125) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-(all-*cis*-11,14,17)-eicosatrienamid
- (126) [1-(Hydroxymethyl)-methylbutyl]-*cis*-13-eicosenamid
- 20 (127) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-*cis*-13,*cis*-13-docosadienamid
- (128) [1-(Hydroxymethyl)-propyl]-(all-*cis*-7,10,13,16)-docosatetraenamid
- (129) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-22-tricosenamid
- (130) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-9-tetradecinamid
- (131) [1-(Hydroxymethyl)-butyl]-9-tetradecinamid
- 25 (132) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-13-eicosinamid
- (133) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-10,12-nonacosadiinamid
- (134) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-10,12-octadecadiinamid
- (135) [1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-10,12-octadecadiinamid
- (136) [1-(Hydroxymethyl)-butyl]-9-octadecinamid
- 30 (137) [1-(Hydroxymethyl)-propyl]-9-octadecinamid
- (138) [1-(Hydroxymethyl)-methylbutyl]-9-octadecinamid

- (139) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-10-undecinamid
- (140) [1-(Hydroxymethyl)-butyl]-10,12-tricosadiinamid
- (141) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-10,12-pentacosadiinamid
- (142) [1-(Hydroxymethyl)-ethyl]-10,12-heptacosadiinamid

5

Die nachfolgenden Beispiele zeigen einige der Verfahrensvarianten, die zur Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können. Sie sollen jedoch keine Einschränkung des Erfindungsgegenstandes darstellen. Die Struktur der Verbindungen wurde durch ^1H - und gegebenenfalls durch ^{13}C -NMR-Spektroskopie gesichert. Die Reinheit der Substanzen wurde mittels C,H,N-Elementaranalyse, sowie dünnschichtchromatographisch bestimmt.

10

Allgemeine Arbeitsvorschriften

15

Allgemeine Arbeitsvorschrift A:

25 mmol Carbonsäure der Formel III werden in 125 ml THF gelöst. Nach Zugabe von 30 mmol 1,1'-Carbonyldiimidazol wird 10 min am Rückfluß gekocht. Bei Raumtemperatur werden 50 mmol Aminoalkohol der Formel II zugeben. Nach weiteren 3 Stunden am Rückfluß wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen, mit Wasser, 0.5 N NaOH, Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

25

Allgemeine Arbeitsvorschrift B:

Zu einer Lösung aus 25 mmol Carbonsäure der Formel III und 25 mmol Triethylamin in 100 ml abs. Dichlormethan tropft man bei -10°C eine Lösung aus 25 mmol Chlorameisensäureisobutylester gelöst in 25 ml abs. Dichlormethan zu. Nach 15 min wird eine Lösung aus 30 mmol Aminoalkohol

30

- der Formel II und 30 mmol Triethylamin in 75 ml abs. Dichlormethan zugetropft. Es wird noch 30 min bei -10°C nachgerührt bevor man langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt, in Diethylether aufgenommen und mit Wasser, 0.5 N NaOH, Wasser
5 gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift C:

- 10 Zu einer Lösung aus 25 mmol Aminoalkohol der Formel II und 25 mmol Triethylamin in 100 ml abs. Dichlormethan wird bei 10°C eine Lösung aus 25 mmol Carbonsäurechlorid der Formel III in 30 ml abs. Dichlormethan zugetropft. Nach 48 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Diethylether aufgenommen und mit Wasser, 0.5 N
15 HCl und gesättigter NaCl gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Beispiel 1

- 20 *R*-N-[1-(Hydroxymethyl)-propyl]-eicosanamid

Carbonsäure: Eicosansäure

Alkohol: *R*-2-Amino-1-butanol

- 25 Die Darstellung erfolgt nach der allg. Arbeitsvorschrift A. Ausbeute 84 % farblose Kristalle; Fp. 90-92°C

Beispiel 2**R-N-[1-(Hydroxymethyl)-propyl]-(all-*cis*-9,12,15)-octadecatrienamid**

- 5 Carbonsäure: Linolensäure
Alkohol: R-2-Amino-1-butanol

Die Darstellung erfolgt nach der allg. Arbeitsvorschrift B. Die Aufreinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Isohexan
10 (1:1). Ausbeute 61 % farbloses Oel.

Beispiel 3**N-[1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-eicosanamid**

15

- Carbonsäure: Eicosansäure
Alkohol: 2-Amino-1-hexanol

Die Darstellung erfolgt nach der allg. Arbeitsvorschrift C: Ausbeute 65 %
20 farblose Kristalle.

Beispiel 4**N-[1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-*cis*-3,*cis*-6-nonadienamid**

25

- Carbonsäure: *cis*-3,*cis*-6-Nonadiensäure
Alkohol: 2-Amino-1-hexanol

Die Darstellung erfolgt nach der allg. Arbeitsvorschrift B. Die Aufreinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Isohexan
30 (1:1). Ausbeute 35 % farbloses Oel.

Beispiel 5**N-[1-(Hydroxymethyl)-pentyl]-nonanamid**

- 5 Carbonsäure: Nonansäure
Alkohol: 2-Amino-1-hexanol

Die Darstellung erfolgt nach der allg. Arbeitsvorschrift A. Ausbeute 95 % farbloses Oel.

10

Beispiel 6**R-N-[1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutyl]-(all-*cis*-9,12,15)-octadecatrienamid**

- 15 Carbonsäure: Linolensäure
Alkohol: R-2-Amino-4-methyl-1-pentanol

Die Darstellung erfolgt nach der allg. Arbeitsvorschrift B. Die Aufreinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Isohexan (1:1). Ausbeute 94 % farbloses Oel.

20

Beispiel 7**R-N-[1-Hydroxymethyl)-butyl]-(all-*cis*-9,12,15)-octadecatrienamid**

25

- Carbonsäure: Linolensäure
Alkohol: R-2-Amino-1-pentanol

Die Darstellung erfolgt nach der allg. Arbeitsvorschrift B. Die Aufreinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Isohexan (1:1). Ausbeute 86 % farbloses Oel.

30

Beispiel 8***R-N-[1-Hydroxymethyl)-propyl]-cis-3,cis-6-nonadienamid***

- 5 Carbonsäure: *cis-3,cis-6-Nonadiensäure*
Alkohol: *R-2-Amino-1-butanol*

Synthese von *cis-3,cis-6-Nonadiensäure*

- 10 *cis-3,cis-6-Nonadien-1-ol* (150 mmol) werden in 140 ml Aceton gelöst und mit einer Mischung aus 14 g Chromtrioxid in 42 ml Wasser und 12.6 ml conc. Schwefelsäure versetzt. Nach 6 h bei Raumtemperatur wird mit 70 ml Wasser verdünnt und die Mischung mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit Sodalösung extrahiert, die Sodalösung wird angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat
15 wird eingeeengt und man erhält ein farbloses Öl. (Ausbeute: 54 %)

Die Darstellung erfolgt nach der allg. Arbeitsvorschrift A. Ausbeute 95 % farbloses Öl.

20

Beispiel 9***R-N-[1-Hydroxymethyl)-pentyl]-(all-cis-9,12,15)-octadecatrienamid***

- 25 Carbonsäure: Linolensäure
Alkohol: *R-2-Amino-1-hexanol*

- Die Darstellung erfolgt nach der allg. Arbeitsvorschrift B. Die Aufreinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Isohexan
30 (1:1). Ausbeute 48 % farbloses Öl.

Beispiel 10***R-N-[1-Hydroxymethyl)-pentyl]-cis-9,cis-12-octadecadienamid***

- 5 Carbonsäure: Linolsäure
Alkohol: *R*-2-Amino-1-hexanol

Die Darstellung erfolgt nach der allg. Arbeitsvorschrift C. Die Aufreinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Heptan
10 (2:1). Ausbeute 55 % farbloses Öl.

Beispiel 11***N-[1-Hydroxymethyl)-pentyl]-cis-9-hexadecenamid***

- 15 Carbonsäure: Palmitoleinsäure
Alkohol: 2-Amino-1-hexanol

Die Darstellung erfolgt nach der allg. Arbeitsvorschrift C. Die Aufreinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Heptan
20 (1:1). Ausbeute 75 % farbloses Öl.

Beispiel 12

- 25 ***S-N-[1-Hydroxymethyl)-pentyl]-cis-9-octadecenamid***

Carbonsäure: Oelsäure
Alkohol: *S*-2-Amino-1-hexanol

Die Darstellung erfolgt nach der allg. Arbeitsvorschrift C. Die Aufreinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Heptan (2:1). Ausbeute 40 % farbloses amorphes Pulver.

5 **Beispiel 13**

S-N-[1-Hydroxymethyl)-pentyl]-9-octadecinamid

Carbonsäure: Octadecinsäure
10 Alkohol: S-2-Amino-1-hexanol

Die Darstellung erfolgt nach der allg. Arbeitsvorschrift C. Die Aufreinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Heptan (2:1). Ausbeute 51 % farblose Kristalle.

15

Beispiel 14

R-N-[1-Hydroxymethyl)-pentyl]-cis-9-octadecenamid

Carbonsäure: Olesäure
20 Alkohol: R-2-Amino-1-hexanol

Die Darstellung erfolgt nach der allg. Arbeitsvorschrift C. Die Aufreinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Heptan (2:1). Ausbeute 65 % farblose Kristalle.

25

Beispiel 15

S-N-[1-Hydroxymethyl)-pentyl]-trans-9-octadecenamid

30 Carbonsäure: Elaidinsäure
Alkohol: S-2-Amino-1-hexanol

Die Darstellung erfolgt nach der allg. Arbeitsvorschrift C. Die Aufreinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Heptan (2:1). Ausbeute 55 % farblose Kristalle.

5 **Beispiel 16**

R-N-[1-Hydroxymethyl)-pentyl]-9-octadecinamid

Carbonsäure: Octadecinsäure

10 Alkohol: *R*-2-Amino-1-hexanol

Die Darstellung erfolgt nach der allg. Arbeitsvorschrift C. Die Aufreinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Heptan (2:1). Ausbeute 61 % farblose Kristalle.

15

Beispiel 17

R-N-[1-Hydroxymethyl)-pentyl]-trans-9-octadecenamid

Carbonsäure: Elaidinsäure

20 Alkohol: *R*-2-Amino-1-hexanol

Die Darstellung erfolgt nach der allg. Arbeitsvorschrift C. Die Aufreinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Heptan (2:1). Ausbeute 54 % farbloses amorphes Pulver.

25

Beispiel 18

R-N-[1-Hydroxymethyl)-pentyl]-eicosanamid

30 Carbonsäure: Eicosansäure

Alkohol: *R*-2-Amino-1-hexanol

Die Darstellung erfolgt nach der allg. Arbeitsvorschrift C. Die Aufreinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Heptan (2:1). Ausbeute 49 % farblose Kristalle.

5 **Beispiel 19**

N-[1-Hydroxymethyl)-pentyl]-*cis*-9-tetradecenamid

- Carbonsäure: Myristeoleinsäure
10 Alkohol: 2-Amino-1-hexanol

Die Darstellung erfolgt nach der allg. Arbeitsvorschrift C. Die Aufreinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Heptan (2:1). Ausbeute 84 % farbloses Oel.

15

Beispiel 20

N-[1-Hydroxymethyl)-pentyl]-9-octadecinamid

- Carbonsäure: Octadecinsäure
20 Alkohol: 2-Amino-1-hexanol

Die Darstellung erfolgt nach der allg. Arbeitsvorschrift C. Die Aufreinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Heptan (1:1). Ausbeute 65 % farbloses Oel.

25

Beispiel 21

N-[1-Hydroxymethyl)-pentyl]-*trans*-9-octadecenamid

- 30 Carbonsäure: Elaidinsäure
Alkohol: 2-Amino-1-hexanol

Die Darstellung erfolgt nach der allg. Arbeitsvorschrift C. Die Aufreinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Heptan (1:1). Ausbeute 80 % farbloses Oel.

5 **Beispiel 22**

N-[1-Hydroxymethyl)-pentyl]-9-tetradecinamid

Carbonsäure: Tetradecinsäure

10 Alkohol: 2-Amino-1-hexanol

Die Darstellung erfolgt nach der allg. Arbeitsvorschrift C. Die Aufreinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Heptan (2:1). Ausbeute 92 % farbloses Oel.

15

Beispiel 23

S-N-[1-Hydroxymethyl)-pentyl]-*cis*-9,*cis*-12-octadecadienamid

Carbonsäure: Linolsäure

20 Alkohol: S-2-Amino-1-hexanol

Die Darstellung erfolgt nach der allg. Arbeitsvorschrift C. Die Aufreinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Heptan (2:1). Ausbeute 47 % farbloses Oel.

25

Beispiel 24

N-[1-Hydroxymethyl)-pentyl]-*cis*-9,*cis*-12-octadecadienamid

30 Carbonsäure: Linolsäure

Alkohol: 2-Amino-1-hexanol

Die Darstellung erfolgte nach der allg. Arbeitsvorschrift B. Ausbeute 98 %
farbloses Oel.

Beispiel 25

5

N-[1-Hydroxymethyl)-pentyl]-6-heptenamid

Carbonsäure: 6-Heptensäure
Alkohol: 2-Amino-1-hexanol

10

Die Darstellung erfolgte nach der allg. Arbeitsvorschrift B. Ausbeute 92 %
farbloses Oel.

Beispiel 26

15

N-[1-Hydroxymethyl)-pentyl]-*cis*-9-octadecenamid

Carbonsäure: Oelsäure
Alkohol: 2-Amino-1-hexanol

20

Die Darstellung erfolgte nach der allg. Arbeitsvorschrift A. Ausbeute 78 %
farbloses Oel.

Beispiel 27

25

***R*-N-[1-Hydroxymethyl)-propyl]-*cis*-9,*cis*-12-octadecadienamid**

Carbonsäure: Linolsäure
Alkohol: *R*-2-Amino-1-butanol

30

Die Darstellung erfolgte nach der allg. Arbeitsvorschrift B. Die Aufreinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäureethylester. Ausbeute 54 % farbloses Oel.

5 **Beispiel 28**

S-N-[1-Hydroxymethyl)-propyl]-*cis*-9,*cis*-12-octadecadienamid

Carbonsäure: Linolsäure

10 Alkohol: S-2-Amino-1-butanol

Die Darstellung erfolgte nach der allg. Arbeitsvorschrift B. Die Aufreinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäureethylester. Ausbeute 48 % farbloses Oel.

15

Beispiel 29

N-[1-Hydroxymethyl)-ethyl]-*trans*-9-octadecenamid

20 Carbonsäure: Elaidinsäure

Alkohol: 2-Amino-1-propanol

Die Darstellung erfolgte nach der allg. Arbeitsvorschrift B. Die Aufreinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäureethylester.

25 Ausbeute 72 % farbloses Oel.

Beispiel 30

N-[1-Hydroxymethyl)-butyl]-*cis*-9-octadecenamid

30 Carbonsäure: Oelsäure

Alkohol: 2-Amino-1-pentanol

Die Darstellung erfolgt nach der allg. Arbeitsvorschrift C. Die Aufreinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Heptan (3:1). Ausbeute 88 % farbloses Oel.

5 **Beispiel 31**

N-[1-Hydroxymethyl)-ethyl]-9-octadecinamid

Carbonsäure: Octadecinsäure
10 Alkohol: 2-Amino-1-propanol

Die Darstellung erfolgt nach der allg. Arbeitsvorschrift C. Die Aufreinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Heptan (1:1). Ausbeute 68 % farbloses Oel.

15

Beispiel 32

Verbindungen der Formel (I) wurden in einem DNA-Synthese-Assay in Primärkulturen von Osteoblasten aus fetalen Rattenkalvarien untersucht. Die
20 Experimente wurden in Anlehnung an Pfeilschifter et al., Endocrinology 126, 703 (1990) durchgeführt.

Die Gewinnung von primären Osteoblasten erfolgte durch sequentielle Abdaunung mittels Collagenase aus fetalen Rattenkalvarien. Dabei wurden 5
25 Zellfraktionen erhalten. Der Pool aus den Zellfraktionen 3-5 wurde *in vitro* kultiviert. Die Kultur der Zellen erfolgte in einem Inkubator bei einer relativen Luftfeuchte von 95%, einem CO₂-Gehalt von 5% und einer Temperatur von 37°C. Die Untersuchungen der Prüfsubstanzen erfolgte in Kulturen der ersten, zweiten oder dritten Zellpassage. Für die Untersuchungen wurden die Zellen
30 mindestens 76 Stunden vor Aufgabe der Prüfsubstanzen in einer Zellzahl von 7x10³ Zellen (in 100 µl Kulturmedium) / Well in Mikrotiterplatten ausgesät.

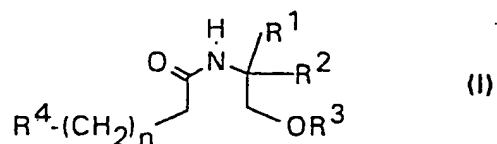
Dabei fand als Kulturmedium MEM Dulbecco (plus 4,5 g/l Glukose plus 3,7g/l NaHCO_3 ohne Glutamin) Verwendung, dem 5% fetales Kälberserum (FKS) und 5000 U/ml Penicillin/Streptomycin zugesetzt waren. Unmittelbar vor Zugabe der Prüfsubstanzen zur Zellkultur erfolgte ein Austausch des Mediums gegen 150 μl Medium, das anstelle von FKS 1 mg/ml Rinderserumalbumin (RSA) enthielt. Prüfsubstanzen wurden in den gewünschten Konzentrationen dem RSA-haltigen Medium zugesetzt. Als Positivkontrolle wurde $\text{TGF}\beta_1$ (Transforming growth factor β_1) in Konzentrationen von 0.1-0.2 ng/ml mitgeführt. Pro (Positiv-) Kontrolle bzw. Substanzkonzentration wurden Dreifachbestimmungen durchgeführt. Die Inkubation der Zellkulturen mit Prüfsubstanzen erfolgte 24 Stunden, in den letzten 3 Stunden zusätzlich unter Anwesenheit der Thymidinsonde (1 μCi Methyl- ^3H -Thymidin in 20 μl PBS-Lösung). Am Ende der Inkubationszeit wurden die Zellkulturen 3x mit 0.9%iger Kochsalzlösung gewaschen und anschließend mit je 100 μl Flüssigszintillator (OptiPhase Supermix TM^{\circledR}) versetzt. Im Anschluß daran erfolgte die Vermessung der in die DNA eingebauten Radioaktivität in einem Flüssigszintillationscounter (1450 MicroBeta $^{\circledR}$) in cpm. Bei der Auswertung dienten Zellkulturen, die ausschließlich RSA-haltiges Medium erhalten hatten, als Kontrollen (100 %).

Tabelle I: DNA-Synthese-Rate primärer osteoblastärer Zellen aus fetalen Ratten-kalvarien in Prozent im Vergleich zur Kontrolle (=100%)

Verbindung	BSP.	1 µg/ml
N-[1-Hydroxymethyl)-pentyl]-(all-cis-9,12,15)-octadecatrienamid	9	367
N-[1-Hydroxymethyl)-pentyl]-cis-9,cis-12-octadecadienamid	10	475
N-[1-Hydroxymethyl)-pentyl]-cis-9-hexadecenamid	11	191
N-[1-Hydroxymethyl)-pentyl]-cis-9-tetradecenamid	19	298
N-[1-Hydroxymethyl)-pentyl]-9-octadecenamid	20	250
N-[1-Hydroxymethyl)-pentyl]-trans-9-octadecenamid	21	188
N-[1-Hydroxymethyl)-pentyl]-cis-9,cis-12-octadecadienamid	24	223
N-[1-Hydroxymethyl)-pentyl]-cis-9-octadecenamid	26	296
N-[1-Hydroxymethyl)-propyl]-cis-9,cis-12-octadecadienamid	27	252

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



in der

R¹ = Wasserstoff oder MethylR² = niederes geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 KohlenstoffatomenR³ = Wasserstoff oder niederes Alkyl

n = 0 - 12

R⁴ = Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl mit 6 bis 24 Kohlenstoffatomen,

bedeuten,

wobei für den Fall, daß

R⁴ Alkyl bedeutet, -(CH₂)_n-R⁴ keine unverzweigte Alkylkette mit 8, 10, 12, 14 oder 16 Kohlenstoffatomen sein darf,

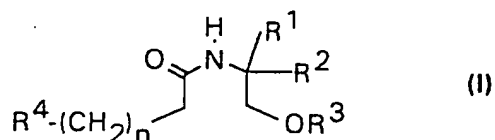
und für den Fall, daß

R^2 Methyl oder Isobutyl bedeutet, $-(CH_2)_n-R^4$ nicht (all-*cis*-4,7,10,13)-Octadecatetraen sein darf,

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze und optischen Isomeren.

5

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



in der

10

R^1 = Wasserstoff oder Methyl

R^2 = niederes geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen

15

R^3 = Wasserstoff oder niederes Alkyl

n = 0 - 12

20

R^4 = Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl mit 6 bis 24 Kohlenstoffatomen,

bedeuten,

wobei für den Fall, daß

25

R^4 Alkyl bedeutet, $-(CH_2)_n-R^4$ keine unverzweigte Alkylkette mit 8, 10, 12, 14 oder 16 Kohlenstoffatomen sein darf,

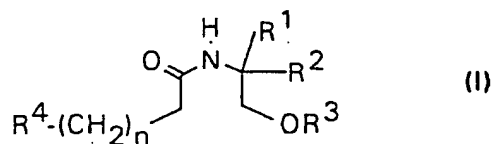
und für den Fall, daß

R^2 Methyl oder Isobutyl bedeutet, $-(CH_2)_n-R^4$ nicht (all-*cis*-4,7,10,13)-Octadecatetraen sein darf,

5

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze und optischen Isomeren,

dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise eine Verbindung der Formel II



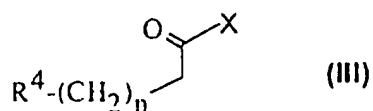
10

in der R^1 , R^2 und R^3 die angegebenen Bedeutungen haben,

entweder

15

(a) mit einer Verbindung der Formel III



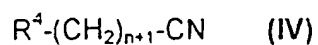
20

in der R^4 und n die angegebenen Bedeutungen haben und X eine Aktivierungsgruppe darstellt,

umsetzt oder

25

(b) mit einer Verbindung der Formel IV

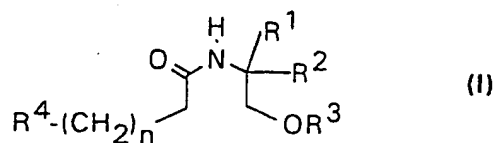


in der R^4 und N die angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

- 5 und anschließend gewünschtenfalls die erhaltenen Verbindungen in andere Verbindungen der Formel I, in pharmakologisch verträgliche Salze oder in optische Isomere überführt.

3. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I



in der

15 R^1 = Wasserstoff oder Methyl

R^2 = niederes geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen

20 R^3 = Wasserstoff oder niederes Alkyl

n = 0 - 12

R^4 = Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl mit 6 bis 24 Kohlenstoffatomen,

25 bedeuten,

neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen.

4. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen.
5. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der Osteoporose.
6. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der Osteoporose.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. nal Application No
PCT/EP 96/05212

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07C233/18 C07C233/20 A61K31/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 08529 A (WATERS) 30 March 1995 see figure 3AC; example 6 ---	1,2
X	US 3 795 611 A (HAROLD EUGENE WIXON) 5 March 1974 see examples IV,XD ---	1,2
X	US 3 846 449 A (FRANK C. MAGNE ET AL.) 5 November 1974 see example 5 ---	1,2
X	DE 33 09 948 A (SANDOZ) 13 October 1983 see claim 1; example 4 ---	1,2
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- * "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- * "E" earlier document but published on or after the international filing date
- * "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- * "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- * "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- * "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- * "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- * "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 March 1997

Date of mailing of the international search report

20.03.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Zervas, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No
PCT/EP 96/05212

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOURNAL OF LIQUID CHROMATOGRAPHY, vol. 10, no. 13, 1987, pages 2939-2950, XP000645787 ALBERT A. BEN-BASSAT ET AL.: "Separation and Determination of Monoalkanolamides of Soybean Oil Fatty Acids by RP-HPLC of the Crude Reaction Product" see page 2944, compound SMD ---	1
X	LIPIDS, vol. 7, no. 1, 1972, pages 56-59, XP000645675 R. C. ARORA ET AL.: "Stimulation in Vitro of Galactocerebroside Galactosidase by N-Decanoyl-2-Amino-2-Methylpropanol" see page 56; table I ---	1-4
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 12, 10 June 1994, WASHINGTON US, pages 1889-1893, XP002027261 VASILIKI ABADJI ET AL.: "(R)--Methanandamide: A Chiral Novel Anandamide Possessing Hogher Potency and Metabolic Stability" see page 1892 ---	3
X	CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 40, no. 1, January 1992, TOKYO JP, pages 122-126, XP002027262 TAMEO IWASAKI ET AL.: "A Synthesis of 2-Substituted 2-Aminoethanol Derivatives Having Ihibitory Activity against Protein Kinase C" see page 122, compounds 2b, 2c; see page 124, table 1 ---	3,4
A	EP 0 625 522 A (TAKEDA) 23 November 1994 cited in the application see the whole document -----	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/05212

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9508529 A	30-03-95	AU 7957494 A CA 2172282 A EP 0721446 A	10-04-95 30-03-95 17-07-96
US 3795611 A	05-03-74	NONE	
US 3846449 A	05-11-74	US 3873457 A US 3849321 A US 3809706 A US 3849454 A US 3746644 A US 3801609 A	25-03-75 19-11-74 07-05-74 19-11-74 17-07-73 02-04-74
DE 3309948 A	13-10-83	CA 1205992 A FR 2524480 A GB 2117431 A,B NL 8301077 A US 4501672 A	17-06-86 07-10-83 12-10-83 17-10-83 26-02-85
EP 625522 A	23-11-94	CA 2123768 A FI 942294 A JP 7291983 A NO 941832 A US 5580863 A	19-11-94 19-11-94 07-11-95 21-11-94 03-12-96

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/05212

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07C233/18 C07C233/20 A61K31/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 95 08529 A (WATERS) 30.März 1995 siehe Abbildung 3AC; Beispiel 6 ---	1,2
X	US 3 795 611 A (HAROLD EUGENE WIXON) 5.März 1974 siehe Beispiele IV,XD ---	1,2
X	US 3 846 449 A (FRANK C. MAGNE ET AL.) 5.November 1974 siehe Beispiel 5 ---	1,2
X	DE 33 09 948 A (SANDOZ) 13.Oktober 1983 siehe Anspruch 1; Beispiel 4 ---	1,2
	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10.März 1997

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

20.03.97

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Zervas, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/05212

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	JOURNAL OF LIQUID CHROMATOGRAPHY, Bd. 10, Nr. 13, 1987, Seiten 2939-2950, XP000645787 ALBERT A. BEN-BASSAT ET AL.: "Separation and Determination of Monoalkanolamides of Soybean Oil Fatty Acids by RP-HPLC of the Crude Reaction Product" siehe Seite 2944, Verbindungen SMD ---	1
X	LIPIDS, Bd. 7, Nr. 1, 1972, Seiten 56-59, XP000645675 R. C. ARORA ET AL.: "Stimulation in Vitro of Galactocerebroside Galactosidase by N-Decanoyl-2-Amino-2-Methylpropanol" siehe Seite 56; Tabelle I ---	1-4
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 37, Nr. 12, 10. Juni 1994, WASHINGTON US, Seiten 1889-1893, XP002027261 VASILIKI ABADJI ET AL.: "(R)--Methanandamide: A Chiral Novel Anandamide Possessing Higher Potency and Metabolic Stability" siehe Seite 1892 ---	3
X	CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, Bd. 40, Nr. 1, Januar 1992, TOKYO JP, Seiten 122-126, XP002027262 TAMEO IWASAKI ET AL.: "A Synthesis of 2-Substituted 2-Aminoethanol Derivatives Having Inhibitory Activity against Protein Kinase C" siehe Seite 122, Verbindungen 2b, 2c; Seite 124, Tabelle I ---	3,4
A	EP 0 625 522 A (TAKEDA) 23. November 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument -----	1-6

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/05212

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9508529 A	30-03-95	AU 7957494 A CA 2172282 A EP 0721446 A	10-04-95 30-03-95 17-07-96
US 3795611 A	05-03-74	KEINE	
US 3846449 A	05-11-74	US 3873457 A US 3849321 A US 3809706 A US 3849454 A US 3746644 A US 3801609 A	25-03-75 19-11-74 07-05-74 19-11-74 17-07-73 02-04-74
DE 3309948 A	13-10-83	CA 1205992 A FR 2524480 A GB 2117431 A,B NL 8301077 A US 4501672 A	17-06-86 07-10-83 12-10-83 17-10-83 26-02-85
EP 625522 A	23-11-94	CA 2123768 A FI 942294 A JP 7291983 A NO 941832 A US 5580863 A	19-11-94 19-11-94 07-11-95 21-11-94 03-12-96